

让罕见病“不罕见”

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002994

Menkes病的临床、生化、影像及基因特点

乔平云¹, 郑璇¹, 陈琬¹, 徐凯丽¹, 殷小静¹, 聂磊¹, 王亚丽¹, 吕楠¹, 陈国洪¹, 杨艳玲²

(1. 郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院/郑州儿童医院神经内科, 郑州 450000;

2. 北京大学第一医院儿科, 北京 100000)

【摘要】目的:探讨 Menkes 病的临床特征、影像学表现及基因突变特点。**方法:**分析 7 例 2016 年至 2021 年因“发育落后、癫痫发作”就诊于郑州大学附属儿童医院, 经血清铜蓝蛋白测定、头颅磁共振成像、基因检测确诊为 Menkes 病的男童。**结果:**7 例患儿于 2~6 月龄起病, 智力运动落后, 头发稀疏卷曲, 皮肤白, 肌张力低下, 面容异常, 5 例伴有抽搐。2 例患儿喂养困难, 瘫痪无力, 合并骨折及佝偻病改变。7 例患儿血清铜蓝蛋白明显降低, 红细胞及血红蛋白降低, 血乳酸升高。头颅 MRA 可见特异性的血管走行迂曲, 并存在分支稀疏, 头颅 MRI 示硬膜下积液、脑白质髓鞘发育落后、颅内出血、基底节区及胼胝体异常信号、脑萎缩外, 尚有皮层软化坏死、含铁血黄素沉积等。2 例患儿自发骨折, 1 例患儿有明显的佝偻病样骨病。7 例患儿均检出 *ATP7A* 基因突变, 其中 5 个为未报道的新突变。**结论:**本研究 7 例患儿经临床、生化、影像及基因检查确诊为 Menkes 病, 发现 *ATP7A* 基因 5 个新的突变, 指导患者家族的遗传咨询和产前诊断, 丰富了 Menkes 病致病基因突变谱。在国内首次报道了 Menkes 合并骨折的病例。

【关键词】Menkes 病; 血管迂曲; *ATP7A* 基因; 骨折**【中图分类号】**R725.8**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2021-10-09

Clinical, biochemical, imaging and genetic characteristics of Menkes disease

Qiao Pingyun¹, Zheng Xuan¹, Chen Wan¹, Xu Kaili¹, Yin Xiaojing¹, Nie Lei¹, Wang Yali¹,Lü Nan¹, Chen Guohong¹, Yang Yanling²

(1. Department of Neurosurgery, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University/Henan Children's Hospital/Zhengzhou Children's Hospital; 2. Department of Pediatrics, Peking University First Hospital)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical phenotypes, imaging and genetic features of Menkes disease (MD). **Methods:** Seven children were analyzed who were diagnosed as MD by serum ceruloplasmin determination, brain magnetic resonance imaging and gene detection in Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University from 2016 to 2021. **Results:** All the 7 cases had the onset to MD at the age of 2 to 6 months, with backward intelligence and movement, sparse and curly hair, white skin, low muscle tone, abnormal hair and face; 5 cases were accompanied by convulsions; 2 children had feeding difficulties, weakness, fracture and rickets. Serum ceruloplasmin, erythrocyte and hemoglobin decreased and blood lactate increased in 7 children. MRA of the head showed specific tortuous blood vessels and sparse branches. MRI of the head showed subdural effusion, backward development of myelin sheath in white matter, intracranial hemorrhage, abnormal signals in basal ganglia and corpus callosum, brain atrophy, cortical softening and necrosis, hemosiderin deposition, etc. Two children had spontaneous fracture, and one child had obvious rickets-like bone disease. *ATP7A* gene mutations were detected in 7 children, of which 5 were unreported new mutations. **Conclusion:** Among the 7 children in this study diagnosed as MD by clinical, biochemical, imaging and genetic examination, 5 new mutations of *ATP7A* gene were found, which guided the family genetic counseling and prenatal diagnosis, and enriched the mutation spectrum of pathogenic genes of MD. A case of MD complicated with fracture was reported for the first time in China.

【Key words】Menkes disease; tortuous blood vessel; *ATP7A* gene; fracture

Menkes 病 (OMIM#309400) 是一种严重的 X 连锁遗传代谢病, 为罕见病, 由于 *ATP7A* 基因 (NM_

作者介绍: 乔平云, Email: xiaoqiaonew@163.com,

研究方向: 小儿神经系统及遗传代谢疾病。

通信作者: 杨艳玲, Email: organic.acid@vip.126.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220330.1306.030.html>

(2022-04-01)

000052) 突变导致的神经系统退行性疾病, 临床表现主要包括特征性卷发、进行性神经系统变性和结缔组织异常^[1-2]。据 Verrotti A 等^[3]报道, 活产婴儿中 Menkes 病发病率约为 1/30 万, 死亡率高, 若无治疗, 大多数患者在 3 岁前死亡。本病早期诊断困难, 由于症状缺乏特异性, 容易被延误诊断。本研究对郑

州大学附属儿童医院 2016 年至 2021 年确诊的 7 例 Menkes 病进行临床、影像、生化代谢及基因研究,以期提高对 Menkes 病的诊断和治疗认识。

1 对象与方法

1.1 研究对象

7 例男婴于 2016 年至 2021 年因“智力运动落后、癫痫发作”就诊于郑州大学附属儿童医院,经生化代谢及基因分析确诊为 Menkes 病。本研究征得患儿家属知情同意及医院伦理委员会审查批准。

1.2 研究方法

1.2.1 临床调查 分析病史、家族史、生长发育及体格检查资料,评估智力运动发育情况。

1.2.2 实验室检查 血液及尿液常规检验、肝肾功心肌酶谱、电解质、血糖、血氨、同型半胱氨酸、血气分析、血清铜蓝蛋白、乳酸、丙酮酸、血氨基酸及酯酰肉碱谱、尿有机酸分析等,并进行 24 h 视频脑电图监测。

1.2.3 影像学检查 经头颅 MRI、MRA 了解患儿脑发育情况,经 X 线胸片、四肢关节片了解骨骼发育。

1.2.4 基因分析 在知情同意的前提下,采集患者静脉血,使用血液基因组柱式中量提取试剂盒(康为世纪)提取患儿白细胞基因组 DNA,所提取 DNA 样本用 Qubit 2.0 型荧光计及 0.8% 琼脂糖凝胶电泳对所提供的 DNA 样本进行质检,合格后采用 IDT 公司 xGen® Exome Research Panel v1.0 捕获探针与 gDNA 文库序列进行液体杂交,将目标区域 DNA 片段进行富集,构建全外显子文库,应用 Illumina 公司 NovaSeq 6000 系列测序仪进行高通量测序(PE150)。使用 fastp 软件对原始数据进行质控,得到高质量可靠的突变,使用变异注释软件对检测到的高质量变异进行数据库关联注释,使用蛋白结构预测和剪切位点预测软件等对其危害性进行分析,筛选出对蛋白结构可能有害影响的变异。根据美国医学遗传学与基因

组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)序列变异解释指南对变异位点的致病性进行分析。

对于全外显子分析未能获得基因诊断的患儿,采用多重链接探针扩增技术(MLPA)P104 试剂盒进一步检测基因,分析外显子缺失/重复变异,与正常人 DNA 做对照,数据采用 Coffalyser 软件分析。

2 结果

2.1 临床分析

7 例患儿均为男婴,于 2~5 月龄发病,于 4.5 个月~1 岁在本院确诊。表观特点为面容异常、皮肤白、头发稀疏卷曲,全身肌肉松软,肌张力低下,运动严重落后(表 1)。5 例患儿有癫痫发作,2 例喂养困难,2 例骨折,1 例间断呼吸暂停。7 例患儿各有明显的表观异常,例 1 眼距宽、睑裂外上倾斜;例 3 母孕期彩超提示胎儿股骨短,右侧顶骨略凸出、前额凸出、眼裂窄;例 4 头型扁平、颅缝重叠、前额窄小、腹股沟疝。5 例患儿仅接受了抗癫痫治疗,2 例(例 4、例 5)分别于 1 岁 3 个月及 1 岁 1 个月时死亡,其余 5 例均存在严重的智力运动发育迟滞。

2.2 辅助检查

2.2.1 一般检查 7 例患儿血氨、同型半胱氨酸、丙酮酸、血氨基酸及酯酰肉碱谱、尿常规、尿有机酸谱等均未见明显异常;血清乳酸均升高,波动在 2.9~8.1 mmol/L(正常参考范围为 0~2.2 mmol/L);血红蛋白均降低,波动在 77~99 g/L(正常参考范围为 120~170 g/L);红细胞均降低,波动在(2.91~3.05) × 10¹² 个/L[正常参考范围为 (3.5~5.5) × 10¹² 个/L];血清铜蓝蛋白明显降低,波动在 1~18.98 mg/dL(正常参考范围为 23~44 mg/dL)。

2.2.2 超声检查 例 1 房间隔缺损(约 4.8 mm)。例 2 显示卵圆孔未闭。例 7 显示房间隔缺损(约 2.3 mm)。

表 1 7 例 Menkes 病患儿临床表现

指征	1	2	3	4	5	6	7
性别	男	男	男	男	男	男	男
起病年龄	2个月 10 d	3个月 10 d	3个月	2个月	5个月 15 d	3个月	3个月
确诊年龄	5个月	5个月	4.5个月	5个月	7个月	10个月	1岁
以惊厥起病	+	+	+	+	+	-	-
皮肤白	+	+	+	+	+	+	+
面部短胖	-	-	-	-	+	-	-
头发稀、卷曲	+	+	+	+	+	+	+
追视追听	-	-	-	-	-	+	-
竖头独坐	-	-	-	-	-	-	-
肌张力低	+	+	+	+	+	+	+
喂养困难	-	-	+	-	+	-	+
呼吸暂停/衰竭	-	-	-	-	+	-	-
骨折	-	-	+	+	-	-	-

注:“+”提示有此表型,“-”提示没有此表型

2.2.3 神经电生理检查 3 例患儿视频脑电图可见多灶性棘波、尖波、棘慢波发放,1 例背景电压明显降低。例 7 肌电图未见异常。

2.2.4 头颅影像学检查 头颅 MRI 显示,6 例患儿大脑白质发育落后,4 例脑萎缩、硬膜下积液,3 例基底节异常,2 例颅内出血,双侧大脑半球皮层坏死、含铁血黄素沉积、侧脑室脑白质减少及胼胝体、脑干异常信号各 1 例(图 1)。头颅 MRA 显示,例 1 未完善头颅 MRA 检查。其余 6 例患儿均显示血管迂曲(图 1),以大脑中动脉及椎基底动脉迂曲为主,其中 1 例颈内动脉近端迂曲变细,1 例大脑前及中动脉分支稀疏。

2.2.5 骨骼 X 线检查 2 例患儿(例 3、例 4)骨骼 X 线检查发现存在骨折及佝偻病改变(图 2)。

2.3 基因检测结果

通过全外显子测序和 MLPA 检测,7 例患儿 *ATP7A* 基因分别检出致病变异,其中 2 个外显子缺失、2 个剪接位点突变、1 个移码突变、1 个无义突变、1 个错义突变,5 个为国内外尚未报道的新突变(表 2)。与母亲 *ATP7A* 基因序列进行对照,4 例患儿的变异来自母亲,2 例为自发变异,1 例来源不明(父母拒绝提供样本)。

根据 ACMG 指南分析致病性,*ATP7A* 基因 2~23 号外显

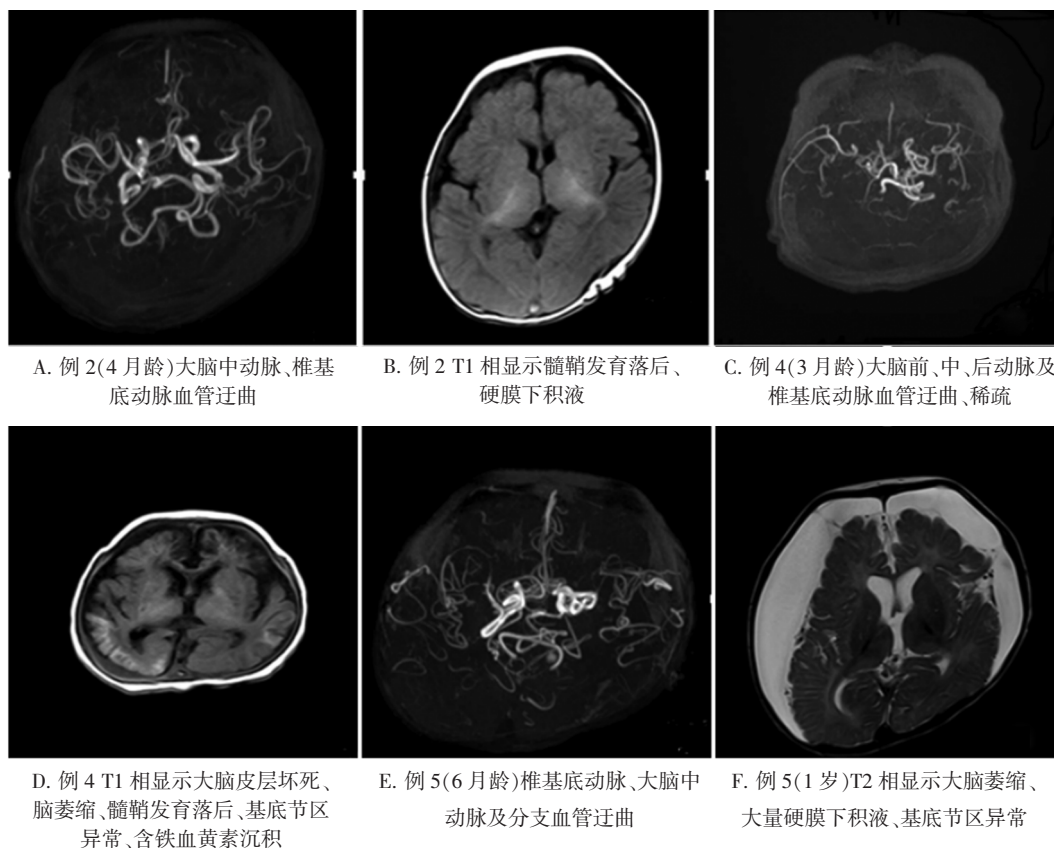


图 1 头颅 MRA、MRI 结果

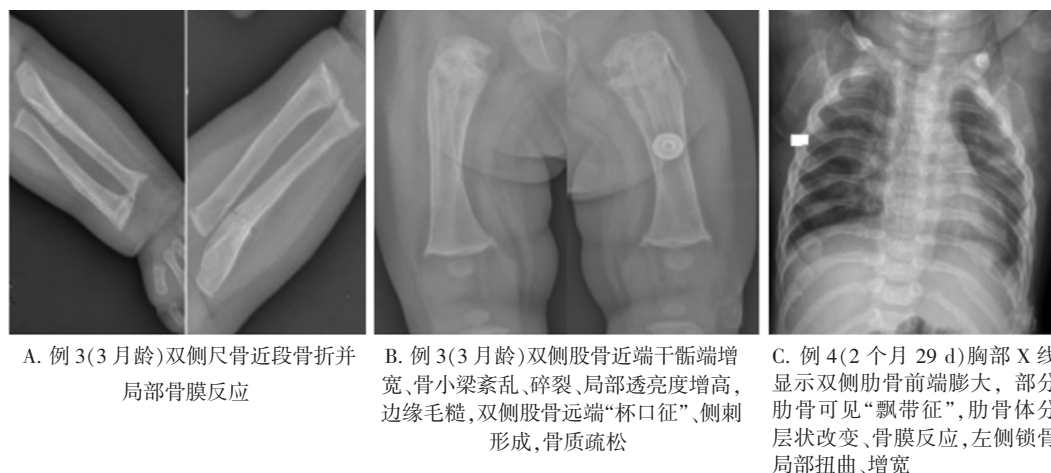


图 2 四肢骨骼及胸部影像学检查结果

表 2 7 例 Menkes 病患儿 *ATP7A* 基因变异

病例	核苷酸改变	氨基酸改变	突变类型	是否报道	突变来源	ACMG 评级
1	Exon 2-23 del	/	外显子缺失	是	未知	致病 (PVS1+PM2+PP4)
2	Exon 13 del	/	外显子缺失	是	自发	致病 (PVS1+PM2+PP4)
3	c.4123+1G>C	/	剪接突变	否	母源	致病 (PVS1+PM2+PP4)
4	c.2169_2170insC	p.Q724Pfs*14	移码突变	否	母源	致病 (PVS1+PM2+PP4)
5	c.1870-1G>A	/	剪接突变	否	母源	致病 (PVS1+PM2+PP4)
6	c.2390T>C	p.L797P	错义突变	否	母源	可能致病 (PM1+PM2+PP3+PP4)
7	c.1129C>T	p.Q377*	无义突变	否	自发	致病 (PVS1+PM2+PP4)

子缺失、13 号外显子缺失、c.4123+1G>C、c.2169_2170insC、c.1870-1G>A、c.1129C>T 变异为基因功能丧失突变(PVS1),在正常人群数据库中均未见收录(PM2),临床表型与疾病特征高度相符(PP4),此 6 种变异定义为致病性变异(PVS1+PM2+PP4)。c.2390T>C 位于 *ATP7A* 基因热点突变区域(PM1),在正常人群数据库中均未见收录(PM2),多种统计方法预测出该变异对基因或基因产物造成有害影响(PP3),临床表型及家族史与疾病特征高度相符(PP4),根据 ACMG 指南,c.2390T>C 定义为可能致病性变异(PM1+PM2+PP3+PP4)。

3 讨 论

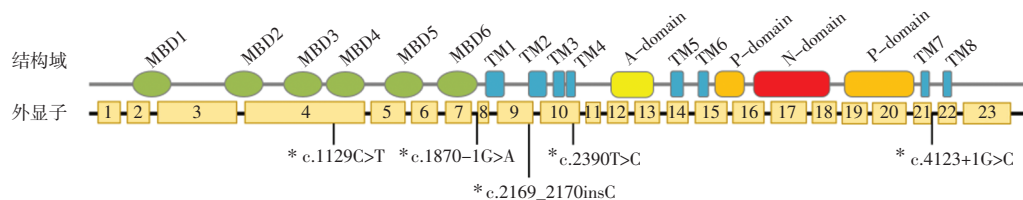
Menkes 病是一种罕见的先天性铜代谢异常疾病,为 *ATP7A* 基因致病变异所致。*ATP7A* 基因位于 Xq21.1,包括 23 个外显子,编码由 1 500 个氨基酸组成的跨膜铜离子转运蛋白即 MNK 酶蛋白^[4]。该蛋白主要表达于血脑屏障、胃肠道及胎盘^[5],基因突变导致肠黏膜铜吸收障碍,铜不能转运至细胞间液及血液循环,导致体内铜缺乏及脑和结缔组织等各种铜依赖酶的功能障碍,参与中枢神经系统神经递质和神经肽的合成,引起以神经系统为主的多脏器损害^[6]。例如,酪氨酸酶功能缺陷,酪氨酸不能代谢转化为多巴胺,引起神经精神症状,不能转化为黑色素,毛发皮肤白;线粒体细胞色素 c 氧化酶活性缺乏导致能量代谢异常;多巴胺-β-氧化酶缺陷使单胺类神经介质代谢障碍,引起神经系统症状;赖氨酰氧化酶活性降低,结缔组织强度降低;单胺氧化酶功能缺陷引起毛发异常卷曲^[7]。

铜缺乏导致体内结合型铜蓝蛋白减少、低铜蓝蛋白血症^[8],本组 7 例患儿血清铜蓝蛋白均明显降低,符合 Menkes 病诊断。此外,还发现乳酸均明显升高,考虑与铜缺乏导致细胞色素 c 氧化酶活性下降引起的线粒体能量代谢障碍有关。7 例患儿均存在贫血,血液血红蛋白及红细胞生成减少,为铜缺乏影响铁的吸收、运输、利用等。上述经验提示对血清铜蓝蛋白减少、贫血伴有血乳酸升高的患儿,应

考虑 Menkes 病的可能。

Menkes 病患儿的典型头颅 MRA、MRI 表现为颅内血管迂曲、脑萎缩、硬膜下积液、脑白质异常、基底节区 T2WI 及 DWI 序列高信号等,其中颅内血管迂曲是 Menkes 病影像学最为突出的表现之一^[9]。本文 7 例患儿中除例 1 均发现颅内血管迂曲,以颅内大血管病变为主,与既往报道相符。此外还发现动脉分支稀疏、充盈欠佳,脑实质坏死、软化、含铁血黄素沉积,侧脑室脑白质量少及脑干细胞毒性水肿为本研究的新发现。脑实质坏死、软化与颅内动脉血管分支稀疏对应,可能因赖氨酰氧化酶负责结缔组织的弹性纤维连接、胶原与弹性蛋白合成,导致血管迂曲、稀疏,继发脑组织缺血缺氧^[10]。

ATP7A 基因突变可导致 Menkes 病、枕角综合征或 X-连锁远端脊髓肌萎缩,迄今研究证明患者 Menkes 病和枕角综合征可以重叠,枕角综合征和 X-连锁远端脊髓肌萎缩也可以重叠发生^[11]。在疾病发展 2 年后或接受组氨酸铜治疗后长期存活的 Menkes 病患者会出现枕角^[12],Fradin M 等^[11]曾报道 *ATP7A* 基因突变患儿存在远端运动神经病变以及枕角和自主神经异常。绝大多数 Menkes 病患者为男性,女性罕见,经典型于婴儿早期甚至新生儿期发病,特征性临床表现包括特殊的面容及头发改变(面部短胖、头发颜色浅、扭曲、质脆易断)、进行性加重的中枢神经系统退行性变(神经发育迟滞或倒退及癫痫发作)、结缔组织异常(血管走行迂曲、肌张力降低、肾及输尿管积水、腹股沟疝等)^[3,13]。枕角综合征主要表现为结缔组织异常及骨骼改变,枕骨外生骨疣为其特征性表现。远端脊髓肌萎缩临床以下肢远端无力、远端肌肉萎缩、步态不稳、足畸形以及腱反射正常、减弱或消失为主要表现^[11]。本研究 7 例患儿均有头发卷曲、皮肤白、精神运动落后、肌张力低下,符合 Menkes 病的特点。此外,2 例患儿合并骨折及佝偻病样骨病,伴前额凸出、右侧顶骨略凸出、眼裂窄、前额极度窄小、颅缝重叠等,为国内首次报道的新表现异常,应动态观察患儿后期是否出



注:报道变异位置如图所示,既往未报道变异用*标出

图3 ATP7A 基因外显子与其对应结构域

现枕角综合征。本研究中患儿家长不配合。病例 4 出现进行性肌张力下降,肢体松软无力,吸奶无力,合并肺炎后呼吸衰竭而亡;病例 5 脑损伤严重,抽搐频繁,渐衰竭而亡,较其他病例脑损伤重,无力明显,抽搐频繁,进展快,遗憾的是未完善肌电图。对 Menkes 病患者应关注骨病改变、肌力及电生理。

既往文献报道, Menkes 病最明显的特征骨骼改变是干骺端骨刺、长骨骨折、wormian 枕骨,需要与殴打儿童综合征、坏血症、低磷血症相鉴别^[4]。本文 2 例婴儿 X 线检查显示骨折及“杯口征”、侧刺形成、骨质疏松等佝偻病样改变,考虑骨折为自发性,为国内新的 Menkes 病临床发现。Menkes 病患者骨病是由于基质减弱和骨密度减低所致异常基质干细胞发育导致骨形成受损,碱性磷酸酶活性低,钙矿化减少,成骨基因表达降低,骨质疏松,引起自发性骨折^[15-17]。对于新生儿期、婴幼儿期非创伤性骨折患儿,应密切观察毛发、肌张力情况,注意排除 Menkes 病,对确诊的 Menkes 病患者应关注骨关节情况,早期诊断,早期治疗。

基因分析是 Menkes 病确诊的关键。ATP7A 基因包括 N 端 6 个铜离子结合结构域、8 个疏水跨膜结构域,以及 3 个胞质结构域,包括核苷酸结合结构域、磷酸化结构域、去磷酸化/驱动结构域^[18] (图3、图4)。本研究中例 1 ATP7A 基因 2~23 号外显子缺失,例 5 c.1870-1G>A 变异影响 8 号外显子造成框移突变,导致 ATP7A 蛋白铜离子结合结构域 MBD6 及其以后的所有结构域功能丧失,例 7 的 c.1129C>T 变异使铜离子结合结构域 MBD4 发生截短,这些变异对铜离子结合、跨膜、磷酸化都有影响;例 2 的 ATP7A 基因 13 号外显子缺失造成框移突变,导致 A-domain 及其以后的结构域功能丧失,例 4 的 ATP7A 基因 c.2169_2170insC 变异导致疏水跨膜结构域 TM2 及其以后的结构域功能丧失,均影响铜离子跨膜及磷酸化;例 3 的 c.4123+1G>C 变异导致疏水跨膜结构域 TM7 及其后结构域破坏,例 6 的 c.2390T>C 变异破坏 α 螺旋,导致疏水跨膜结

构域 TM4 发生改变,均对铜离子的跨膜造成影响 (图3、图4)。虽然根据基因变异可以预测其对转录水平及蛋白功能的影响,但基因型与临床表型之间仍很难建立相关性^[19]。本研究中例 4、例 5 临床症状及影像均较重,早期死亡,例 1、例 2、例 6 临床及影像均较轻,基因突变影响与临床并不匹配。Moller 曾报道缺失 3~23 号外显子的典型 Menkes 病患者存活至 18 岁,说明基因突变致病机制的不规则性。本研究中例 1 缺失 2~23 号外显子,影像改变较轻,临床无抽搐发作,现在 3 岁 2 个月,需继续追踪随访。目前国内外尚无骨骼改变的相关基因型及表型分析,本研究中骨骼改变为移码突变及剪切位点突变,但因病例数少,其相关性需要进一步收集病例进行总结分析。携带相同基因突变的家族间和家族内亦存在临床异质性,提示基因突变影响的功能域不能完全解释临床症状,可能存在其他遗传、环境因素或其他未知的代偿机制,需要进一步研究^[19-20]。

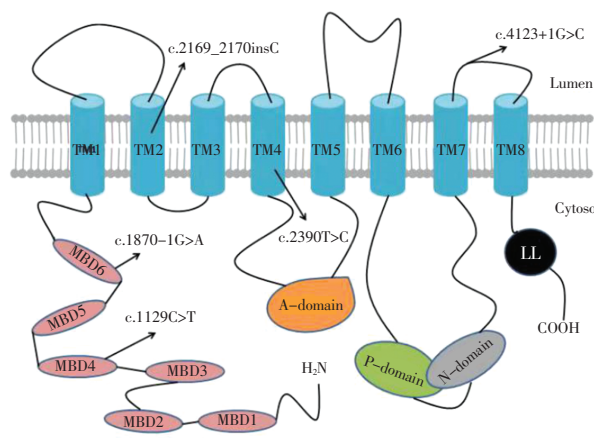


图4 ATP7A 蛋白结构示意图

Menkes 病治疗困难,预后不良,多在婴幼儿期死亡。国外一些研究证明,在生后 2 个月内皮下注射组氨酸铜可以缓解症状,注射的铜可以通过未成熟的血脑屏障输送至神经元,改善神经系统的预后^[20]。然而,另有研究表明,皮下注射组氨酸铜不能

运输至高尔基体,而赖氨酰氧化酶在高尔基体与铜结合发挥功能,故不能提高赖氨酰氧化酶的活性^[22-23]。基因治疗未来可期,在模型小鼠侧脑室注射高剂量的 rAAV9-rsATP7A 联合肌内注射组氨酸铜,长期生存率达 53.3%,目前尚未进行人类临床试验,需要进一步证实其安全性及有效性^[24]。目前,以对症治疗为主,如抗癫痫治疗,主要包括丙戊酸钠、卡马西平、左乙拉西坦、促肾上腺皮质激素等^[24]。本文的 5 例患儿除抗癫痫治疗外,均未给予组氨酸铜及基因治疗。

综上所述,本研究报道了 7 例经典型 Menkes 病,发现了 5 个 *ATP7A* 基因新的致病突变,丰富了 *ATP7A* 基因谱,并发现了新的临床表型及骨骼、头颅影像学改变。Menkes 病患儿的 *ATP7A* 基因型与临床表型之间无明显相关性,通过基因突变不易预测对转录水平的影响。本研究进一步研究了 Menkes 病的特点,有助于提升临床医师的识别能力,争取早诊断、早治疗、早干预。明确的基因诊断是遗传咨询、产前咨询及胎儿诊断的基础,通过三级预防以减轻家庭和社会负担。

参 考 文 献

- [1] George DH, Casey RE. Menkes disease after copper histidine replacement therapy: case report[J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2001, 4(3): 281-288.
- [2] 王 爽, 李 典. Menkes 病临床及实验室特点与基因诊断[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31(10): 787-791.
- [3] Wang S, Li D. Clinical and laboratory features and gene diagnosis of Menkes disease[J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2016, 31(10): 787-791.
- [4] Verrotti A, Carelli A, Coppola G. Epilepsy in children with Menkes disease: a systematic review of literature[J]. *J Child Neurol*, 2014, 29(12): 1757-1764.
- [5] Lutsenko S, LeShane ES, Shinde U. Biochemical basis of regulation of human copper-transporting ATPases[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 463(2): 134-148.
- [6] Madsen EC, Morcos PA, Mendelsohn BA, et al. *In vivo* correction of a Menkes disease model using antisense oligonucleotides[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(10): 3909-3914.
- [7] 王 峤, 丁 圆, 王静敏, 等. 3 例 Menkes 病患儿的临床与 *ATP7A* 基因分析及 1 例产前诊断研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16(6): 624-628.
- [8] Wang Q, Ding Y, Wang JM, et al. Clinical and *ATP7A* gene analysis of three infants with Menkes disease and prenatal diagnosis for a fetus at risk[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2014, 16(6): 624-628.
- [9] 宋 佳, 韩 蓓. Menkes 综合征的诊治进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2019, 46(6): 427-430.
- [10] Song J, Han B. Research progress in menkes disease[J]. *Int J Pediatr*, 2019, 46(6): 427-430.
- [11] 王晓慧, 吕俊兰, 张礼萍, 等. Menkes 病三例临床及实验室特点[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(8): 604-607.
- [12] Wang XH, Lü JL, Zhang LP, et al. Clinical and laboratory features of the Menkes disease[J]. *Chin J Pediatr*, 2009, 47(8): 604-607.
- [13] 程晓悦, 肖江喜, 袁新宇, 等. Menkes 病的 MR 影像表现[J]. *中华放射学杂志*, 2013, 47(7): 599-602.
- [14] Cheng XY, Xiao JX, Yuan XY, et al. MR findings in Menkes's disease[J]. *Chin J Radiol*, 2013, 47(7): 599-602.
- [15] Kim MY, Kim JH, Cho MH, et al. Urological problems in patients with menkes disease[J]. *J Korean Med Sci*, 2019, 34(1): e4.
- [16] Fradin M, Lavillaureix A, Jaillard S, et al. *ATP7A* mutation with occipital horns and distal motor neuropathy: a continuum[J]. *Eur J Med Genet*, 2020, 63(12): 104087.
- [17] Gérard-Blanluet M, Birk-Møller L, Caubel I, et al. Early development of occipital horns in a classical Menkes patient[J]. *Am J Med Genet A*, 2004, 130A(2): 211-213.
- [18] 施晓容, 林 希, 柯钟灵, 等. 一个 Menkes 病家系的临床特点及基因突变分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2017, 34(2): 220-223.
- [19] Shi XR, Lin X, Ke ZL, et al. Analysis of clinical features and genetic mutations in a Chinese family affected with Menkes disease[J]. *Chin J Med Genet*, 2017, 34(2): 220-223.
- [20] Amador E, Domene R, Fuentes C, et al. Long-term skeletal findings in Menkes disease[J]. *Pediatr Radiol*, 2010, 40(8): 1426-1429.
- [21] Droms RJ, Rork JF, McLean R, et al. Menkes disease mimicking child abuse[J]. *Pediatr Dermatol*, 2017, 34(3): e132-e134.
- [22] Kim D, Choi J, Han KM, et al. Impaired osteogenesis in Menkes disease-derived induced pluripotent stem cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6: 160.
- [23] Freidl P, Rauter L, Moser R, et al. Intrapartum acquired skull fracture as first sign of menkes disease[J]. *Klin Padiatr*, 2014, 227(1): 33-34.
- [24] Skjørringe T, Amstrup Pedersen P, Salling Thorborg S, et al. Characterization of *ATP7A* missense mutants suggests a correlation between intracellular trafficking and severity of Menkes disease[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 757.
- [25] Møller LB, Mogensen M, Horn N. Molecular diagnosis of Menkes disease: genotype-phenotype correlation[J]. *Biochimie*, 2009, 91(10): 1273-1277.
- [26] Tümer Z, Møller LB, Horn N. Screening of 383 unrelated patients affected with Menkes disease and finding of 57 gross deletions in *ATP7A*[J]. *Hum Mutat*, 2003, 22(6): 457-464.
- [27] Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(6): 605-614.
- [28] Kodama H, Fujisawa C, Bhadhrasit W. Pathology, clinical features and treatments of congenital copper metabolic disorders: focus on neurologic aspects[J]. *Brain Dev*, 2011, 33(3): 243-251.
- [29] Kodama H, Fujisawa C, Bhadhrasit W. Inherited copper transport disorders: biochemical mechanisms, diagnosis, and treatment[J]. *Curr Drug Metab*, 2012, 13(3): 237-250.
- [30] 毛雨鸽, 李永钦, 秦 炯. Menkes 病的治疗研究进展[J]. *中国儿童保健杂志*, 2020, 28(7): 763-765, 779.
- [31] Mao YG, Li YQ, Qin J. Research progress on the treatment of Menkes disease[J]. *Chin J Child Heal Care*, 2020, 28(7): 763-765, 779.

(责任编辑:唐秋姗)